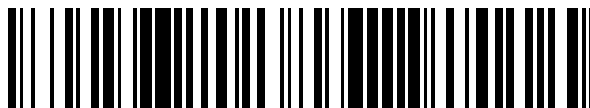


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 377**

21 Número de solicitud: 201431898

51 Int. Cl.:

C07C 233/33 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

22.12.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.07.2016

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2015/070923

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (65.0%)**

C/ Serrano, 117

28006 Madrid ES;

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN
RED DE ENFERMEDADES**

NEURODEGENERATIVAS (CIBERNED) (30.0%) y

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (5.0%)

72 Inventor/es:

GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ, Marta;

CERCOS PITA, Pilar;

MARTÍN MARTÍNEZ, M^a Mercedes;

HERRANZ HERRANZ, M^a Rosario;

GARCÍA LÓPEZ, M^a Teresa;

VALENZUELA MIRANDA, M^a Carmen;

NARANJO ORIVIO, José Ramón;

MELLSTROM, Britt;

DOPAZO SANTOS, José Manuel y

GONZÁLEZ PÉREZ, Paz

74 Agente/Representante:

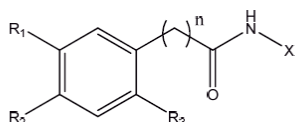
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **COMPUESTOS MODULADORES DEL SENSOR NEURONAL DE CALCIO DREAM Y SUS
USOS TERAPÉUTICOS.**

57 Resumen:

Compuestos moduladores del sensor neuronal de calcio DREAM y sus usos terapéuticos.

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos con un núcleo estructural derivado de fenilacetamida con la siguiente fórmula (I):



(I)

que presentan capacidad de modulación del sensor neuronal de calcio DREAM, por lo que la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades donde los niveles de DREAM están por encima o por debajo de los niveles considerados fisiológicamente normales.

ES 2 578 377 A1

**Compuestos moduladores del sensor neuronal de calcio DREAM y sus usos
terapéuticos.**

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos con un núcleo estructural derivado de fenilacetamida que presentan capacidad de modulación del sensor neuronal de calcio DREAM, por lo que estos compuestos son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades donde se produce una desregulación de los niveles de expresión de DREAM.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

20

25

30

La proteína DREAM (*Downstream Regulatory Element Antagonist Modulator*), también conocida como calsenilina o proteína 3 de interacción con el canal de potasio (KCHIP-3), es una proteína multifuncional de unión a calcio que pertenece a la superfamilia de las proteínas con dominios mano-EF y comparte una alta homología de secuencia con otros miembros de la subfamilia de sensores de calcio neuronales (NCS). DREAM controla los niveles de expresión y/o la actividad de distintas proteínas relacionadas con la homeostasis del calcio, la excitabilidad neuronal y la supervivencia neuronal (Carrion, A. M. et al *Nature* 1999, 398, 80.). Así, DREAM está implicada en la regulación de la expresión génica, la apoptosis, la modulación de los canales de potasio Kv4 y de los canales de calcio de tipo L y T, y en la modulación de la actividad del receptor de NMDA y tirotropina (TSHR) (Rivas, M. et al. *Mol Endocrinol.* **2009**, 23, 862). Por otra parte, recientemente se ha descrito que DREAM tiene un papel clave en el sistema dopaminérgico. Diversos estudios in vitro e in vivo han concluido que DREAM interviene en la regulación de los procesos de apoptosis, de acumulación del péptido β amiloide, en el procesamiento de N-cadherina a través de la interacción con la presenilina, en la regulación de los niveles de disquinesia inducida por 3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine (L-DOPA) y en la supresión de la señal inflamatoria mediada por el factor de transcripción NF-kB.

Teniendo en cuenta los procesos en los que está implicada la proteína DREAM, sería de utilidad disponer de compuestos moduladores de esta proteína para tratar

enfermedades en las que DREAM presenta una alteración en sus niveles de expresión, como por ejemplo en las enfermedades neurodegenerativas, dolor crónico y procesos de inflamación. En el documento WO2012/095548 se describen una serie de moduladores de la proteína DREAM para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington.

El documento WO2013/030358 describe una serie compuestos derivados de ácidos 4-naftalen-2-carboxílicos y su uso para el tratamiento de enfermedades como Alzheimer, síndrome de Down, Huntington, esquizofrenia o depresión.

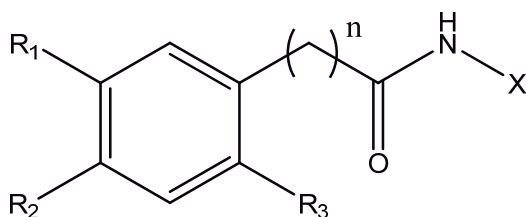
El documento WO2005/016870 describe una serie de compuestos derivados de ácido benzoico sustituido por un grupo amida, activadores del receptor HM74A, aunque este receptor está relacionado con el metabolismo de lípidos.

En el documento WO2012/059442 se describen un grupo de amidas del ácido acilaminofáltico que son inhibidores de neurotripsina y son útiles para el tratamiento de enfermedades como la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los inventores han encontrado una familia de compuestos que son capaces de modular la actividad de la proteína DREAM, por lo que son útiles para el tratamiento de enfermedades en las que se requiere controlar los niveles de dicha proteína para disminuir o eliminar los síntomas.

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

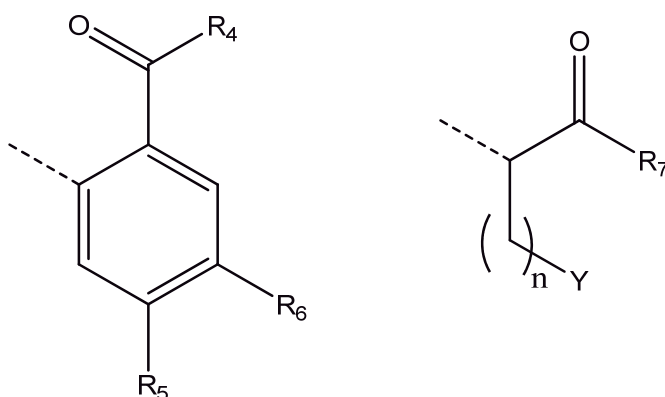
o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables donde R_1 se selecciona de entre H, halógeno o OR' , siendo R' seleccionado de entre H o arilo opcionalmente sustituido,

R_2 se selecciona de entre H, halógeno u OH,

5 R_3 se selecciona de entre H o halógeno,

n se selecciona de entre 1 ó 2,

X se selecciona de entre los siguientes grupos:



10 donde

R_4 se selecciona de entre OH, arilo, $-(CH_2)_m$ -arilo, siendo m un valor seleccionado de entre 1 a 3, OR'' o NHR'' , siendo R'' un seleccionado de entre arilo o alquilo C_1 - C_4 ,

R_5 se selecciona de entre H, halógeno, OR' , arilo opcionalmente sustituido o alquinilo C_2 - C_4 ,

15 R_6 se selecciona de entre H o arilo opcionalmente sustituido,

o R_5 y R_6 forman junto al fenilo al que están unidos un grupo naftaleno,

R_7 es un grupo OR'' e

Y se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

20 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es alguno de los siguientes compuestos:

- ácido 4-cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido) benzoico (5),
- ácido 3-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido)-2-naftoico (20).

25 El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace

sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno (denominándose haloalquilo), hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “arilo” se refiere en la presente invención a un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcóxicarbonilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un aril que posee al menos un heteroátomo seleccionado de entre S, N u O. El radical heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en al menos uno de sus átomos de carbono o heteroátomos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcóxicarbonilo.

El término “alquinilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono triples, por ejemplo, etino, propino, etc. Los radicales alquínulos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcóxicarbonilo.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro bromo o yodo.

En una realización preferida, R_1 es halógeno y más preferiblemente, cloro.

En otra realización preferida, R_1 es un grupo OR' , siendo R' seleccionado de entre H o fenilo.

En otra realización preferida, R_1 es H.

En otra realización preferida, R_2 es halógeno y más preferiblemente cloro.

En otra realización preferida, R_2 es H.

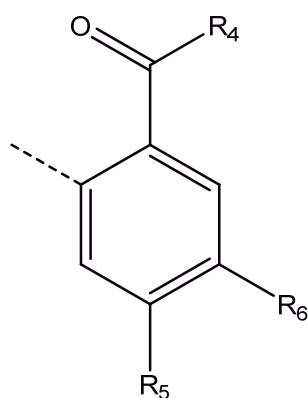
En otra realización preferida, R_2 es OH.

5 En otra realización preferida, R_3 es H.

En otra realización preferida, R_3 es halógeno y más preferiblemente flúor.

En otra realización preferida, X es el siguiente grupo:

10



En una realización preferida, R_4 es OH.

15 En otra realización preferida, R_4 es un grupo NHR'' .

En otra realización preferida, R_4 es un grupo OR'' .

En una realización más preferida, R'' es metilo.

20

En otra realización preferida, R_4 es un fenilo.

En otra realización preferida, R_5 es halógeno, y más preferiblemente cloro o bromo.

25 En otra realización preferida, R_5 es un grupo OR'' siendo R'' alquilo C_1 - C_4 y más preferiblemente, R'' es metilo.

En otra realización preferida, R₅ es H.

En otra realización preferida, R₅ es un fenilo opcionalmente sustituido y R₆ es H.

- 5 En una realización más preferida, R₅ es un fenilo sustituido por un alquilo C₁-C₄. En una realización aun más preferida, R₅ se selecciona de entre 2-metil-fenilo, 4-n-butil-fenilo o 4-terc-butil-fenilo.

En otra realización preferida, R₅ es un alquino C₂-C₄ y más preferiblemente etinilo.

10

En otra realización preferida, R₆ es un fenilo opcionalmente sustituido y R₅ es H. En una realización más preferida, R₆ es un fenilo sustituido por un alquilo C₁-C₄. En una realización más aun preferida, R₆ se selecciona de entre 2-metil-fenilo, 4-n-butil-fenilo o 4-terc-butil-fenilo.

15

En otra realización preferida, R₅ y R₆ forman junto al fenilo al que están unidos un grupo naftaleno.

- 20 En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente se selecciona de la siguiente lista:

- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]- 4-metoxibenzoico, (7)
- ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico, (9)
- ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico, (10)
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo, (13)
- 25 - ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico, (15)
- ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico, (16)
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-N-metilbenzamida, (21)
- ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico, (22)
- ácido 3-[3-(3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino)]-2-naftoico, (23)
- 30 - ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico, (32)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico, (34)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico, (35)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)-benzoico, (36)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico, (37)

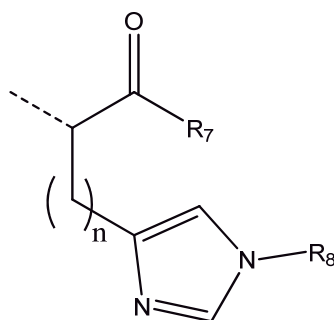
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico, (38)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico, (39)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico, (40)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico, (41)
- 5 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico, (42)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)benzoico, (43)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico, (44)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico, (45)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etilfenilbenzoico, (46)
- 10 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo, (48)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (49)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)benzoato de metilo, (50)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (51)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo, (52)
- 15 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (53)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (54)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo, (55)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (56)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (57)
- 20 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo, (58)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (59)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (60)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico, (61)
- N-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida (63) y
- 25 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico (64).

En una realización preferida, Y es un fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₄ o halógeno y más preferiblemente fenilo sustituido por al menos un OH en cualquiera de sus posiciones.

30

En otra realización preferida, Y es un heteroarilo que se selecciona de entre indol o imidazol opcionalmente sustituidos por un OH, alquilo C₁-C₄ o halógeno

En una realización más preferida, X es el siguiente grupo:



donde R_8 es un alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido,

- 5 En una realización aun más preferida, R_7 es un grupo OR'' siendo R'' metilo.

En otra realización aún más preferida, R_8 es un alquilo C_1 - C_4 sustituido por al menos un fenilo.

- 10 En otra realización más preferida, el compuesto (I) es el (2R)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (62).

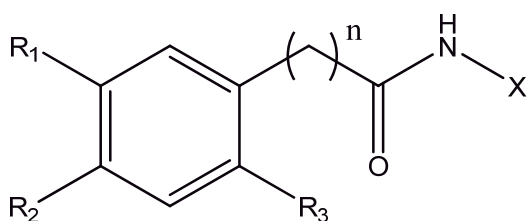
- Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), y más concretamente, los compuestos específicos pertenecientes a esta fórmula general anteriormente descrita pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.
- 15
- 20

- Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea
- 25

farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

10

o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_2 , R_3 , n y X se definen según anteriormente, para la fabricación de un medicamento.

- 15 En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de la siguiente lista:

- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico, (5)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-metoxibenzoico, (7)
- ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico, (9)
- 20 - ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico, (10)
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo, (13)
- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico, (15)
- ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico, (16)
- ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-2-naftoico, (20)
- 25 - 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-N-metilbenzamida, (21)
- ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico, (22)
- ácido 3-[3-(3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino)]-2-naftoico, (23)
- ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico, (32)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico, (34)

- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico, (35)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)-benzoico, (36)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico, (37)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico, (38)
- 5 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico, (39)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico, (40)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico, (41)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico, (42)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)benzoico, (43)
- 10 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico, (44)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico, (45)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etilbenzoico, (46)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo, (48)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (49)
- 15 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)benzoato de metilo, (50)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (51)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo, (52)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (53)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (54)
- 20 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo, (55)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (56)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (57)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo, (58)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (59)
- 25 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (60)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico, (61)
- (2R)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo, (62)
- N-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida (63) y
- 30 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico (64).

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento

de una enfermedad o trastorno en el que la proteína DREAM presenta unos niveles de expresión alterados.

En la presente invención, la expresión “los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados” se refiere a que en el tejido o célula diana objeto de tratamiento la cantidad de proteína DREAM en dicho tejido o célula diana está por encima o por debajo de los niveles que se consideran fisiológicamente normales; la expresión de la proteína DREAM puede medirse por técnicas ampliamente conocidas por el experto en el estado de la técnica, y por tanto puede referirse la medida tanto de los niveles de proteína como de ARN mensajero. Este nivel anormal de DREAM repercute en las vías de señalización en las que esta proteína está implicada, conduciendo a diferentes disfunciones que se traducen en síntomas asociados a distintas patologías. Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son capaces de modular la función de DREAM de manera que los niveles anormales de DREAM no afecten a las vías de señalización.

En una realización preferida, la enfermedad o trastorno en el que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados, se selecciona de entre enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, trastornos de percepción sensorial, trastornos de la respuesta inflamatoria y enfermedades autoinflamatorias.

En una realización más preferida, la enfermedad o trastorno en los que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados se selecciona de entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, diskinesia, depresión, trastornos asociados a síndrome de Down, dolor crónico, dolor neuropático, alodinia, aterosclerosis, diabetes tipo-2, artritis reumatoide, gota o inflamación pulmonar aguda.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus isómeros, sales o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente

superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, más preferiblemente superior al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o isómeros.

- 5 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están
10 dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual
15 dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración
20 de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de la Farmacopeas española y estadounidenses.

- 25 Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser
30 proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un isómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en los que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente.

5

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, así como la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

En una realización preferida, la enfermedad o trastorno en la que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados, se selecciona de entre enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, trastornos de percepción sensorial, trastornos de la respuesta inflamatoria y enfermedades autoinflamatorias.

En una realización más preferida, la enfermedad o trastorno en la que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados se selecciona de entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, diskinesia, depresión, trastornos asociados a síndrome de Down, dolor crónico, dolor neuropático, alodinia, aterosclerosis, diabetes tipo-2, artritis reumatoide, gota o inflamación pulmonar aguda.

Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o pueden proporcionarse como una composición aparte para la administración al mismo tiempo o en un tiempo diferente.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la

invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

Figura 1. A: Muestra el ejemplo representativo de las corrientes generadas tras la activación de canales Kv4.3 ó Kv4.3+DREAM en ausencia (línea negra) y en presencia (línea gris) del compuesto **(35)** a 100 nM. **B:** muestra el diagrama de barras en el que se compara el efecto inhibitor de la corriente Kv4.3 y Kv4.3+DREAM producido por **(35)**, **(42)** y **(62)** a 100 nM .

10

Figura 2. Muestra el análisis del efecto neuroprotector mostrado por los compuestos **9**, **16**, **22**, **23** y **62** (100 nM) frente a la ruptura de la membrana celular mediada por H₂O₂ (0,66 mM) y posterior liberación de LDH (lactato deshidrogenasa) en células STHdh^{Q111/Q111} infectadas con lentivirus expresando la proteína humana completa DREAM. RP: Repaniglida.

15

Figura 3. Análisis del efecto neuroprotector de los compuestos **9**, **16**, **22**, **23** y **62** (100 nM) frente a la activación de caspasa-3 mediada por estaurosporina en células STHdh^{Q111/Q111} infectadas con lentivirus que expresa la proteína humana completa DREAM. La actividad caspasa-3 fue medida después de 1h de pre-incubación de los compuestos (100nM) y posterior exposición durante 5h de estaurosporina a 1µM. RP: Repaniglida.

20

25 EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

30 Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de la invención. Procedimiento general.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, pueden ser sintetizados en dos pasos siguiendo los métodos generales A-D. En los métodos A-C, el primer paso consiste en la formación de los cloruros de ácido necesarios; y el

segundo, en la generación de la amida, mediante reacción de los distintos cloruros de ácidos y la amina de interés. El método D consiste en la utilización de agentes de acoplamiento peptídico. Estos métodos se describen con detalle a continuación:

5 Método A

A una disolución del correspondiente ácido carboxílico (1 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0°C, se adicionan 2,4 mmol de cloruro de oxalilo y una gota de DMF como catalizador. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. El cloruro de ácido formado se disuelve en THF anhidro (3 mL) y se añadela
10 amina correspondiente (1,1 mmol). A continuación se adicionan, gota a gota, 3 equivalentes de Et₃N anhidra (3 mmol) a 0°C y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a vacío y el crudo de reacción se suspende en agua, se acidifica con HCl 1N hasta pH=3 ó 4, se extrae con AcOEt y se lava con disolución saturada de NaCl (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre
15 Na₂SO₄ y se concentra a vacío. Como se indica en cada caso, el residuo resultante se purifica por cromatografía de media presión o por cristalización.

Método B

El procedimiento para sintetizar el cloruro de ácido es el descrito en el método A. La
20 formación de la amida se lleva a cabo mediante calefacción en microondas a 100°C durante 5 min utilizando THF como disolvente.

Método C

Una disolución del correspondiente ácido carboxílico (0,75 mmol) en cloruro de tionilo
25 (1,5 mL) se calienta a reflujo durante 6 h. Transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo se evapora a sequedad. A continuación, el residuo se disuelve en THF anhidro (2 mL), y sobre la disolución se adicionan la amina correspondiente (0,5 mmol) y óxido de propileno (7,5 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Finalmente, se elimina el exceso de disolvente a vacío y el
30 sólido formado se lava con agua. El producto sintetizado se purifica por sucesivos lavados con el disolvente apropiado o mediante cromatografía de media presión.

Método D

A una disolución de la correspondiente amina (0,7 mmol) en DMF (2 mL), se añaden 2,2 mmol de DIPEA o NMM. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añade un agente de acoplamiento (1,1 mmol, HATU, COMU, PyAOP-HOAt, EDC, DIC, HOBt) y el correspondiente ácido (1,1 mmol). Tras 12 h de agitación a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se suspende en agua, se acidifica con HCl 1N hasta pH=3 ó 4, se extrae con AcOEt (3 x 15 mL) y se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo resultante se purifica por cromatografía de media presión.

Funcionalización del anillo arilo. Procedimiento general.

La tecnología de acoplamiento cruzado permite funcionalizar un anillo arilo a través de reacciones catalizadas por un metal de transición. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un acoplamiento de Suzuki utilizando bromuro de arilo y un copartícipe de acoplamiento de ácido borónico. Alternativamente, se pueden llevar a cabo acoplamientos entre un acetileno terminal y un haluro de arilo mediante la reacción de Sonogashira.

20 a. Acoplamiento Suzuki

En un tubo de microondas, se añade un haluro de arilo (0,4 mmol), el correspondiente derivado de ácido borónico (0,6 mmol), K₂CO₃ (2,6 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (2% en peso) y 7 mL de una mezcla THF/H₂O (4/1). La mezcla de reacción se purga con argón y se calienta irradiando a 125°C durante 15 min en un reactor de microondas. A continuación, se añaden 0,6 mmol más del correspondiente ácido borónico y se vuelve a repetir el procedimiento descrito. El disolvente se elimina a sequedad, se añade agua y se extrae con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavan con H₂O (3x 10 mL), se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de media presión.

30 b. Reacción de Sonogashira

En un tubo sellado de 25 mL de capacidad, se añade el correspondiente derivado bromado (0,22 mmol), CuI (0,06 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (20% en peso), Et₃N (1,74 mmol), trimetilsilialquino (0,67 mmol) y 1,5 mL de una mezcla THF/DMF (10/3). La mezcla de reacción se calienta a 45 °C durante 12 h. Se evapora el disolvente a sequedad y el

residuo se extrae con AcOEt (3 × 10 mL). Las fases orgánicas se lavan con H₂O (3 × 10 mL), se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de media presión (hexano/AcOEt).

5 Saponificación del grupo éster. Procedimiento general

A una disolución del correspondiente éster (0,09 mmol) en 1.2 mL de THF y 0.6 mL de MeOH, se adicionan gota a gota una disolución de NaOH 2N (0,2 mL). Tras 12 h de agitación a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida, se añade agua y se acidifica con HCl 1N a pH 3 o 4. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua y disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se elimina el disolvente a sequedad y se liofiliza. El producto se obtiene puro sin necesidad de purificaciones adicionales.

Descripción detallada de los nuevos compuestos preparados:

15

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]- 4-metoxibenzoico. **(7)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 60%. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.78 (3H, s), 3.71 (2H, s), 6.69 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 11.33 (1H, s), 13.26 (1H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 43.0, 55.4, 104.4, 108.3, 108.6, 129.6, 130.2, 130.5, 130.9, 131.8, 132.9, 135.7, 142.7, 163.5, 168.9, 169.2. LC-MS (*m/z*): 354.4 ([M+H]⁺).

Ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico. **(9)**

Sólido blanco cristalino. Rdto. 16%. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.80 (2H, s), 6.93 (1H, ddd, *J* = 8.2, 2.5, 0.9 Hz), 7.02 (3H, m), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.36 (3H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 11.21 (1H, s), 13.87 (1H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 44.5, 115.3, 118.9, 119.4, 120.4, 123.0, 123.7, 125.3, 130.4, 130.6, 133.2, 136.8, 138.8, 142.1, 157.1, 169.0, 170.2. LC-MS: 382.5 ([M+H]⁺).

Ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico. **(10)**

Sólido blanco cristalino. Rdto. 24%. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.86 (2H, s), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.25 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.94 (1H, d, *J* = 8.6

Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 11.16 (1H, s), 13.85 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 43.1, 114.7 (d, $J = 25.1$ Hz), 115.1, 115.8 (d, $J = 21.7$ Hz), 119.2, 122.7, 126.2, 132.7, 133.8 (d, $J = 11.3$ Hz), 138.4, 138.6 (d, $J = 9.0$ Hz), 141.5, 162.0 (d, $J = 247.0$ Hz), 168.6, 168.9. **LC-MS**: 342.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5

4-Cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo. **(13)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 55%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.79 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.25 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.7 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 43.1, 55.2, 117.1, 121.1, 124.0, 130.4, 130.7, 131.2, 131.6, 132.4, 133.0, 136.5, 139.0, 141.1, 167.4, 169.7. **LC-MS (m/z)**: 324.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

N-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida. **(63)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 35%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.41 (2H, s), 7.02 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.27 (1H, td, $J = 7.7, 1.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.42 (2H, td, $J = 7.7, 1.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz), 7.59 (2H, m), 10.24 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 41.8, 124.5, 125.3, 124.0, 128.8, 129.9, 130.1, 130.2, 130.5, 130.9, 131.3, 131.8, 131.9, 132.4, 133.3, 136.4, 136.9, 137.6, 168.7, 195.6. **LC-MS (m/z)**: 384.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico. **(15)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 52%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.56 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.85 (1H, s), 8.92 (1H, s), 11.36 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 45.2, 116.4, 117.4, 119.4, 121.1, 123.1, 125.6, 133.5, 139.0, 142.7, 145.1, 146.0, 169.4, 171.5. **LC-MS (m/z)**: 322.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

30

Ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico. **(16)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 22%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.74 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.24 (1H, td, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.54

(1H, d, $J = 2.2$ Hz), 11.19 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 29.9, 38.7, 115.7, 119.8, 123.2, 129.3, 129.6, 131.0, 131.4, 133.5, 139.1, 142.3, 142.6, 169.1, 171.3. **LC-MS (m/z)**: 372.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-*N*-metilbenzamida. **(21)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 23% **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.76 (3H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.80 (2H, s), 7.23 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 11.51 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 26.9, 43.2, 120.3, 120.4, 123.6, 130.3, 130.7, 131.1, 131.5, 132.4, 136.7, 136.7, 140.5, 168.2, 169.5. **LC-MS (m/z)**: 371.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico. **(22)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 61%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.79 (2H, s), 6.92 (1H, ddd, $J = 8.2, 2.5, 0.9$ Hz), 7.01 (2H, m), 7.05 (1H, t, $J = 2.5$ Hz), 7.10 (1H, tt, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 7.15 (1H, dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz), 7.36 (3H, m), 7.45 (1H, ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz), 7.58 (1H, ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.65 (1H, s), 8.92 (1H, s), 11.11 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 44.3, 116.6, 117.3, 117.4, 118.5, 120.0, 123.4, 124.9, 125.6, 127.1, 128.2, 129.1, 129.3, 130.0, 130.2, 133.1, 135.5, 136.0, 137.0, 156.7, 169.3, 169.4. **LC-MS (m/z)**: 398.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ácido 3-[3-(3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino)]-2-naftoico. **(23)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 71%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.79 (2H, s), 2.97 (2H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.3; 2.0$ Hz), 7.47 (1H, td, $J = 8.1, 6.9$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.67 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.15 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 29.6, 38.2, 116.7, 117.7, 125.5, 127.1, 128.2, 128.6, 129.0, 129.2, 130.4, 130.5, 130.8, 133.1, 135.5, 135.9, 142.3, 169.5, 170.1. **LC-MS (m/z)**: 388.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico. **(32)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 69%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.85 (2H, s), 7.36 (2H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 11.15 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ :

42.8, 116.2, 122.2, 125.8, 127.5, 129.8, 130.3, 130.6, 131.0, 131.9, 132.9, 135.6, 141.6, 168.8, 169.2. **LC-MS (m/z):** 403.0 ($[M+H]^+$).

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etinilbenzoico. **(46)**

- 5 Sólido blanco amorfo. Rdto. 35%. **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.84 (2H, s), 4.44 (1H, s), 7.22 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.57 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 11.24 (1H, s). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 42.8, 82.6, 83.5, 122.7, 125.8, 126.7, 129.7, 130.2, 130.6, 130.9, 131.4, 131.8, 135.8, 140.5, 168.7, 169.0. **LC-MS (m/z):**
10 348.1 ($[M+H]^+$).

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo. **(48)**

- Sólido blanco amorfo. Rdto. 80%. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.82 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.38 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.67 (3H, m), 7.92 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 10.64 (1H, s). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 42.4, 52.4, 119.2, 122.2, 126.4, 127.7, 128.2, 129.1, 129.6, 130.0, 130.5, 130.9, 131.6, 131.8, 135.2, 136.3, 138.2, 138.5, 167.3, 168.7. **LC-MS (m/z):** 414.2 ($[M+H]^+$).

20 2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo. **(49)**

- Sólido blanco amorfo. Rdto. 84%. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.21 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.20 (1H, m), 7.28 (3H, m), 7.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 10.64 (1H, s). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ :
25 20.1, 42.4, 52.4, 118.6, 121.4, 126.1, 127.7, 129.4, 129.6, 130.0, 130.4, 130.5, 130.6, 130.9, 131.6, 134.2, 134.8, 140.2, 136.3, 137.8, 139.7, 167.2, 168.7. **LC-MS (m/z):** 428.3 ($[M+H]^+$).

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoato de metilo. **(50)**

- 30 Sólido blanco amorfo. Rdto. 63%. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.30 (9H, s), 3.81 (2H, s), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 10.61 (1H, s). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 31.1, 34.4, 42.5, 52.5, 119.5, 122.4, 126.0, 126.2, 128.1, 129.7, 130.1, 130.6,

131.0, 131.6, 131.7, 135.6, 135.7, 136.4, 138.0, 150.3, 167.4, 168.8. **LC-MS (m/z):** 470.3 ($[M+H]^+$).

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo. **(51)**

- 5 Sólido blanco amorfo. Rdto. 67%. **1H -NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.32 (2H, sx, $J = 7.3$ Hz), 1.96 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.62 (1H, s). **^{13}C -NMR** (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.8, 21.7, 33.1, 34.1, 42.4, 52.4, 119.2, 122.2, 126.2, 127.9, 129.0, 129.6, 130.0, 130.5, 130.9, 131.5, 131.6, 135.2, 135.8, 136.3, 138.0, 142.0, 167.3, 168.6. **LC-MS (m/z):** 470.2 ($[M+H]^+$).
- 10

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo. **(52)**

- 15 Sólido blanco amorfo. Rdto. 71%. **1H -NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.83 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.44 (1H, m), 7.51 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 11.73 (1H, s). **^{13}C -NMR** (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 43.1, 53.0, 117.5, 119.9, 122.4, 127.5, 129.3, 129.8, 130.3, 130.8, 131.2, 131.5, 131.9, 132.4, 136.8, 139.3, 140.5, 146.0, 167.9, 169.6. **LC-MS (m/z):** 414.1 ($[M+H]^+$).
- 20

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo. **(53)**

- Sólido blanco amorfo. Rdto. 47%. **1H -NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.23 (3H, s), 3.82 (5H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.70 (1H, s). **^{13}C -NMR** (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.1, 42.5, 52.4, 116.6, 121.8, 126.2, 126.2, 128.1, 129.2, 129.6, 130.1, 130.5, 130.6, 130.9, 131.7, 134.6, 136.2, 139.1, 140.0, 146.7, 167.3, 168.9. **LC-MS (m/z):** 428.3 ($[M+H]^+$).
- 25

30

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo. **(54)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 72%. **1H -NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31 (2H, sx, $J = 7.3$ Hz), 1.57 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.49 (1H,

dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 10.73 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.8, 21.8, 33.0, 34.5, 42.5, 52.4, 116.4, 118.9, 121.4, 126.8, 129.1, 129.6, 130.1, 130.5, 130.9, 131.2, 131.7, 136.0, 136.2, 139.9, 143.1, 145.3, 167.3, 168.9. **LC-MS (m/z)**: 470.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo. **(55)**
 Sólido blanco amorfo. Rdto. 62%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.86 (3H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.48 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.54 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 29.7, 37.9, 52.6, 118.7, 122.0, 126.4, 127.7, 128.2, 128.7, 129.0, 129.2, 130.4, 130.5, 130.9, 131.9, 135.0, 138.6, 142.2, 167.4, 170.4. **LC-MS (m/z)**: 428.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo. **(56)**
 Sólido blanco amorfo. Rdto. 99%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.22 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.83 (2H, s), 7.20 (1H, m), 7.28 (4H, m), 7.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 10.55 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.1, 29.6, 37.9, 52.5, 118.0, 121.2, 126.1, 127.7, 128.6, 129.0, 129.5, 130.4, 130.5, 130.5, 130.6, 130.8, 134.3, 134.8, 136.0, 138.0, 139.7, 142.2, 167.4, 170.3. **LC-MS (m/z)**: 442.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo. **(57)**
 Sólido blanco amorfo. Rdto. 81%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.32 (2H, sx, $J = 7.3$ Hz), 1.56 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.86 (3H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.53 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.8, 21.8, 29.6, 33.2, 34.4, 37.9, 52.5, 118.6, 121.9, 126.2, 129.7, 128.6, 128.9, 129.0, 130.4, 130.5, 130.8, 131.7, 134.9, 135.9, 138.3, 141.9, 142.2, 167.4, 170.2. **LC-MS (m/z)**: 484.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo. **(58)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 70%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.78 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 7.28 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 7.45 (1H, tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz), 7.50 (4H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.67 (2H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz),
 5 7.98 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 10.63 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 29.6, 38.0, 52.5, 116.4, 119.1, 121.5, 126.9, 128.6, 128.7, 128.9, 129.2, 130.4, 130.5, 130.5, 130.8, 131.3, 138.8, 140.1, 142.1, 145.4, 167.4, 170.5. **LC-MS (m/z):** 428.3 ([M+H]⁺).

10 2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo. **(59)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 67%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.24 (3H, s), 2.76 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.93 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 7.17 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, *J* =
 15 1.8 Hz), 10.62 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 20.1, 29.5, 37.9, 52.4, 116.1, 121.6, 123.9, 126.1, 128.1, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 130.5, 130.5, 130.6, 130.8, 134.6, 139.4, 140.0, 142.1, 146.7, 167.4, 170.4. **LC-MS (m/z):** 442.2 ([M+H]⁺).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo. **(60)**

20 Sólido blanco amorfo. Rdto. 78%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.91 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.32 (2H, sx, *J* = 7.3 Hz), 1.58 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.63 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.78 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.57 (1H, d,
 25 *J* = 1.9 Hz), 10.64 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.8, 21.8, 29.6, 33.0, 34.5, 37.9, 52.4, 115.9, 118.7, 121.1, 126.7, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 130.5, 130.8, 131.2, 136.1, 140.1, 142.1, 143.1, 145.3, 167.4, 170.4. **LC-MS (m/z):** 484.3 ([M+H]⁺).

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico. **(42)**

30 Sólido blanco amorfo. Rdto. 91%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.86 (2H, s), 7.38 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.62 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.67 (3H, m), 7.91 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.14 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 42.9, 117.4, 120.7, 126.3, 127.6, 128.7, 129.1, 129.7, 130.2, 130.6,

130.9, 131.8, 132.0, 134.5, 136.0, 138.6, 139.8, 168.7, 169.2. **LC-MS (m/z):** 400.1 ([M+H]⁺).

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico. **(37)**

5 Sólido blanco amorfo. Rdto. 92%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.22 (2H, s), 3.86 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 11.12 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 20.1, 42.9, 116.7, 120.0, 126.1, 127.6, 129.4, 129.7, 130.2, 130.5, 130.6, 131.0, 131.2, 131.8, 134.5,
10 134.7, 135.6, 136.0, 139.3, 139.8, 168.7, 169.2. **LC-MS (m/z):** 414.2 ([M+H]⁺).

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)-benzoico. **(36)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 96%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.30 (9H, s), 3.88 (2H, s), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.47 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.6 Hz),
15 7.62 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.17 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 31.0, 34.3, 42.9, 118.2, 121.3, 126.5, 126.7, 129.2, 130.3, 130.9, 131.3, 131.6, 132.4, 132.5, 135.0, 136.5, 136.7, 140.2, 150.0, 169.4, 169.9. **LC-MS (m/z):** 456.1 ([M+H]⁺).

20

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*n*-butilfenil)benzoico. **(34)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 92%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (2H, sx, *J* = 7.3 Hz), 1.56 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.60 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (2H, s), 7.27 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 7.56 (2H, d, *J* = 8.3 Hz),
25 7.62 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.10 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.8, 21.8, 33.1, 34.4, 42.9, 117.3, 120.7, 126.2, 128.5, 129.0, 129.7, 130.2, 130.6, 131.0, 131.8, 131.8, 134.5, 136.0, 139.5, 141.8, 168.7, 169.3. **LC-MS (m/z):** 456.4 ([M+H]⁺).

30

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico. **(39)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 91%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.87 (2H, s), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 7.44 (1H, m), 7.46 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz), 7.50 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.68 (2H, dd, *J* = 7.4, 1.8

Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 11.21 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 42.9, 115.4, 117.9, 121.1, 126.9, 128.6, 129.1, 129.7, 130.3, 130.5, 130.9, 131.8, 131.9, 135.9, 138.9, 141.1, 145.4, 169.0, 169.2. **LC-MS (m/z)**: 400.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico. **(40)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 85%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.23 (3H, s), 3.84 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 11.20 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 20.1, 42.9, 115.1, 120.5, 123.5, 126.1, 128.0, 129.1, 129.7, 130.3, 130.5, 130.9, 131.0, 131.9, 134.6, 135.9, 140.2, 140.4, 146.8, 168.9, 169.2. **LC-MS (m/z)**: 414.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico. **(35)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 94%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31 (2H, sx, $J = 7.3$ Hz), 1.57 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.87 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 11.21 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.8, 21.8, 33.0, 34.5, 42.9, 115.0, 117.6, 120.8, 126.7, 129.1, 129.7, 130.3, 130.6, 130.9, 131.8, 131.9, 135.9, 136.2, 141.2, 143.0, 145.4, 168.9, 169.3. **LC-MS (m/z)**: 456.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

20

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico. **(61)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 99%. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.35 (1H, tt, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.64 (2H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 11.20 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 30.2, 38.4, 117.9, 121.4, 127.0, 128.2, 129.3, 129.4, 129.6, 129.7, 131.0, 131.2, 131.5, 132.7, 134.9, 139.4, 140.5, 142.8, 170.0, 170.9. **LC-MS**: 414.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. **LC-MS (m/z)**: 414.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

30

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico. **(44)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 66%. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.23 (3H, s), 2.78 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.21 (1H, m), 7.29 (4H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.51 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 11.16 (1H, s), 13.68 (1H, s). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 20.1, 29.5, 38.1, 116.7, 120.0, 126.1, 127.5, 128.6, 128.9, 129.4, 130.4, 130.4, 130.5, 130.8, 131.1, 134.4, 134.7, 135.3, 139.4, 139.8, 142.1, 169.3, 170.2. **LC-MS (m/z):** 428.2 ([M+H]⁺).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoico. **(43)**

10 Sólido blanco amorfo. Rdto. 91%. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.31 (3H, s), 2.77 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.58 (3H, m), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.10 (1H, s), 13.70 (1H, s). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 29.6, 31.2, 34.4, 38.3, 117.2, 120.7, 125.8, 126.0, 128.5, 128.9, 130.4, 130.5, 130.8, 131.9, 134.2, 135.9, 139.6, 142.1, 150.0, 169.3, 170.2. **LC-MS (m/z):** 470.3 ([M+H]⁺).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-*n*-butilfenil)benzoico. **(38)**

20 Sólido blanco amorfo. Rdto. 91%. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.32 (2H, sx, *J* = 7.3 Hz), 1.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.69 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.77 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (3H, m), 7.53 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.10 (1H, s), 13.76 (1H, s). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.8, 21.8, 29.5, 33.1, 34.4, 38.2, 117.2, 120.7, 126.2, 128.5, 128.6, 128.9, 129.0, 130.4, 130.5, 130.8, 131.8, 134.2, 136.1, 139.6, 141.8, 142.2, 169.4, 170.2. **LC-MS (m/z):** 470.2 ([M+H]⁺).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico. **(41)**

30 Sólido blanco amorfo. Rdto. 89%. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.79 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.44 (1H, m), 7.50 (4H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.67 (2H, dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.81 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 11.20 (1H, s). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 29.4, 38.2, 115.3, 117.9, 120.9, 126.9, 128.6, 128.7, 128.9, 129.2, 130.4, 130.5, 130.8, 131.8, 139.0, 141.2, 142.1, 145.4, 169.3, 170.4. **LC-MS (m/z):** 414.2 ([M+H]⁺).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico. **(45)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 94%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.24 (3H, s), 2.77 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.93 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.12 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz), 7.21 (1H, m), 7.29 (2H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 7.32 (2H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.47 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 11.17 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 20.1, 29.4, 38.2, 114.9, 120.4, 123.3, 126.1, 128.0, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 130.5, 130.5, 130.7, 131.0, 134.6, 140.2, 140.0, 140.5, 142.1, 169.3, 170.3. **LC-MS (m/z):** 428.2 ([M+H]⁺).

10 Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico. **(64)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 89%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.32 (2H, sx, *J* = 7.3 Hz), 1.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.63 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.79 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.80 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 11.19 (1H, s), 13.59 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.8, 21.8, 29.4, 33.0, 34.5, 38.2, 114.9, 117.6, 120.6, 126.7, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 130.5, 130.8, 131.8, 136.3, 141.2, 142.1, 143.0, 145.4, 169.3, 170.4. **LC-MS (m/z):** 470.3 ([M+H]⁺).

20 (2*R*)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)propanoato de metilo. **(62)**

Sólido blanco amorfo. Rdto. 71%. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ: 2.91 (1H, dd, *J* = 14.7, 4.5 Hz), 3.00 (1H, dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz), 3.51 (3H, s), 4.04 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 4.06 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 4.66 (1H, ddd, *J* = 7.8, 5.8, 4.5 Hz), 6.50 (1H, s), 6.99 (6H, m), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 7.19 (1H, s), 7.28 (10H, m), 7.37 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 7.8 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃Cl) δ: 28.0, 41.0, 51.4, 52.0, 75.0, 119.0, 119.1, 119.3, 127.3, 128.0, 129.0, 129.7, 130.0, 130.5, 131.0, 134.5, 136.5, 141.0, 169.0, 171.0. **LC-MS (m/z):** 599.1 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 2. Ensayos del efecto de los compuestos de la invención sobre la modulación del canal Kv4.3 por DREAM.

Los compuestos nuevos sintetizados según esta invención han sido evaluados in vitro en ensayos de fijación de voltaje en células CHO transfectadas de manera transitoria con cDNA que codifica Kv4.3 sólo o Kv4.3 en presencia de DREAM (Kv4.3+DREAM) utilizando la técnica de patch-clamp. Algunos de los compuestos inhiben la modulación de los canales Kv4.3 por DREAM. Para alguno de los compuestos evaluados, este efecto es selectivo y se observa sólo en presencia del modulador del canal DREAM. Así, como se observa en la Figura 1B, los compuestos **(35)** y **(42)** inhiben la corriente de Kv4.3 sólo en presencia de DREAM, medida como % de disminución de la cantidad de carga que atraviesa la membrana y estimada a partir de la integral de la corriente. Sin embargo, **(62)** no muestra selectividad, uniéndose al canal en ausencia de DREAM, ya que inhibe de forma similar la corriente generada por los canales Kv4.3 que la de los canales Kv4.3 en presencia de DREAM. La Figura 1A muestra un ejemplo representativo de los efectos de **(35)** (100 nM) sobre canales Kv4.3 ó Kv4.3+DREAM. El panel B de la Figura 1 muestra un diagrama de barras en el que se compara el efecto inhibitor de la corriente Kv4.3 y Kv4.3+DREAM producido por **(35)**, **(42)** y **(62)** a 100nM.

20

Ejemplo 3: Efecto neuroprotector de los compuestos de la invención en células Q111DR

En una línea celular inmortalizada de estriado de ratón STHdh^{Q111/Q111} infectada con lentivirus que expresa la proteína humana completa DREAM (Q111DR) se estudió el efecto neuroprotector de los compuestos frente a necrosis mediada por H₂O₂ y la apoptosis mediada por estaurosporina.

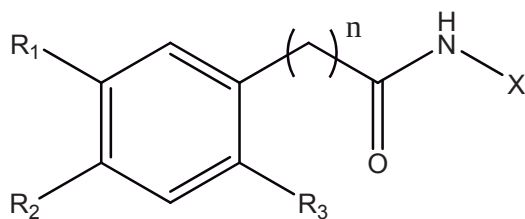
En la Figura 2 se muestra un ejemplo representativo de la capacidad de los compuestos para inhibir la liberación de la enzima lactato deshidrogenasa, lo que es un reflejo de su efecto inhibitor de la muerte celular producida por estrés oxidativo en respuesta a la exposición a H₂O₂. Es evidente la menor liberación de LDH y por lo tanto el efecto neuroprotector del compuesto **(62)**.

30

En la Figura 3 se muestra un ejemplo representativo del efecto de los compuestos sobre la activación de caspasa-3 asociada a la muerte celular inducida por el tratamiento con estaurosporina. Es evidente la menor activación de la caspasa-3 y por lo tanto la inhibición de la apoptosis y el efecto neuroprotector del compuesto **(62)** en
5 comparación con repaglinida (RP), un neuroprotector previamente descrito.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5

o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables donde R_1 se selecciona de entre H, halógeno ó OR' , siendo R' seleccionado de entre H o arilo opcionalmente sustituido,

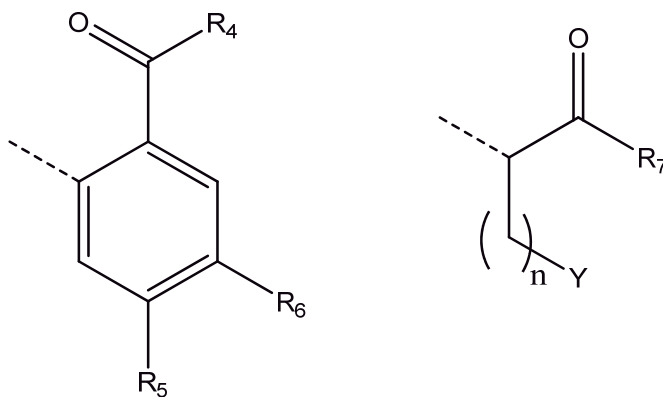
10

R_2 se selecciona de entre H, halógeno o OH,

R_3 se selecciona de entre H o halógeno,

n se selecciona de entre 1 ó 2,

X se selecciona de entre los siguientes grupos:



15

donde

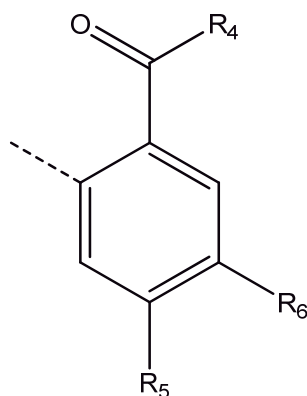
R_4 se selecciona de entre OH, arilo, $-(CH_2)_m$ -arilo, siendo m un valor seleccionado de entre 1 a 3, OR'' , o NHR'' , siendo R'' seleccionado de entre arilo o alquilo C_1 -

20

C_4 , R_5 se selecciona de entre H, halógeno, OR' , arilo opcionalmente sustituido o alquilo C_2 - C_4 ,

R_6 se selecciona de entre H o arilo opcionalmente sustituido,

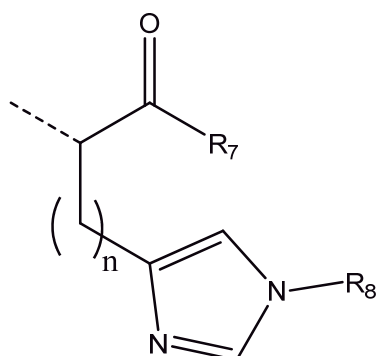
- o R_5 y R_6 forman junto al fenilo al que están unidos un grupo naftaleno,
 R_7 es un grupo OR'' e
Y se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
opcionalmente sustituido,
- 5 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es alguno de los siguientes
compuestos:
- ácido 4-cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido) benzoico,
 - ácido 3-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido)-2-naftoico.
- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1 donde R_1 es halógeno.
3. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_1 es cloro.
- 15 4. Compuesto según la reivindicación 1 donde R_1 es un grupo OR', siendo R'
seleccionado de entre H o fenilo.
5. Compuesto según la reivindicación 1 donde R_1 es H.
- 20 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R_2 es
halógeno.
7. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_2 es cloro.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R_2 es H.
- 25 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R_2 es OH.
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R_3 es H.
- 30 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde R_3 es halógeno.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde X es el
siguiente grupo:



13. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_4 es OH.
- 5 14. Compuesto según la reivindicación 12 donde R_4 es un grupo NHR'' .
15. Compuesto según cualquiera la reivindicación 12 donde R_4 es un grupo OR'' .
16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15 donde R'' es metilo.
- 10 17. Compuesto según la reivindicación 12 donde R_4 es un fenilo.
18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R_5 es halógeno.
- 15 19. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_5 se selecciona de entre cloro o bromo.
20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R_5 es un grupo OR'' .
- 20 21. Compuesto según la reivindicación anterior donde R'' es metilo.
22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R_5 es H.
- 25 23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R_5 es un fenilo opcionalmente sustituido y R_6 es H.

24. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_5 es un fenilo sustituido por un alquilo C_1-C_4 .
- 5 25. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_5 se selecciona de entre 2-metil-fenilo, 4-n-butil-fenilo o 4-terc-butil-fenilo.
26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R_5 es etinilo.
- 10 27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 26 donde R_6 es un fenilo opcionalmente sustituido y R_5 es H.
28. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_6 es un fenilo sustituido por un alquilo C_1-C_4 .
- 15 29. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_6 se selecciona de entre 2-metil-fenilo, 4-n-butil-fenilo o 4-terc-butil-fenilo.
30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 26 donde R_5 y R_6 forman junto al fenilo al que están unidos un grupo naftaleno.
- 20 31. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 12 que se selecciona de la siguiente lista:
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-metoxibenzoico,
 - 25 - ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico,
 - ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico,
 - 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo,
 - ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico,
 - ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico,
 - 30 - 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-N-metilbenzamida,
 - ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico,
 - ácido 3-[3-(3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino)]-2-naftoico,
 - ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico,
 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico,

- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico,
 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)-benzoico,
 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico,
 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico,
 - 5 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico,
 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico,
 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico,
 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico,
 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoico,
 - 10 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico,
 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico,
 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etilbenzoico,
 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo,
 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
 - 15 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoato de metilo,
 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo,
 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
 - 20 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
 - 25 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico,
 - *N*-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida y
 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico.
- 30 32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde X es el siguiente grupo:



donde R_8 es un alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido,

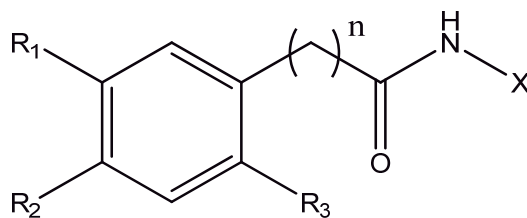
33. Compuesto según la reivindicación anterior donde R_7 es un grupo OR'' siendo R'' metilo.

34. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 32 ó 33 donde R_8 es un alquilo C_1 - C_4 sustituido por al menos un fenilo.

35. Compuesto según la reivindicación 32 que es el (2*R*)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)propanoato de metilo.

36. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35.

37. Uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables donde R_1 , R_2 , R_3 , n y X se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, para la fabricación de un medicamento.

38. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación anterior que se selecciona de la siguiente lista:

- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico,
- 5 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-metoxibenzoico,
- ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico,
- ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico,
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo,
- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico,
- 10 - ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico,
- ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-2-naftoico,
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-*N*-metilbenzamida,
- ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico,
- ácido 3-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-2-naftoico,
- 15 - ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*n*-butilfenil)benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-*n*-butilfenil)-benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)-benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico,
- 20 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-*n*-butilfenil)benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico,
- 25 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etilbenzoico,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo,
- 30 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*n*-butilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,

- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
 - 5 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico,
 - (2*R*)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)propanoato
 - 10 de metilo,
 - *N*-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida y
 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico.
39. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 37
- 15 ó 38 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la proteína DREAM presenta niveles de expresión alterados.
40. Uso según la reivindicación anterior donde la enfermedad o trastorno en la que
- 20 los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados, se selecciona de entre enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, trastornos de percepción sensorial, trastornos de la respuesta inflamatoria y enfermedades autoinflamatorias.
- 25 41. Uso según la reivindicación anterior donde la enfermedad o trastorno en la que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados se selecciona de entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, diskinesia, depresión, trastornos asociados a síndrome de Down, dolor crónico, dolor neuropático, alodinia, aterosclerosis, diabetes tipo-2, artritis
- 30 reumatoide, gota, o inflamación pulmonar aguda.

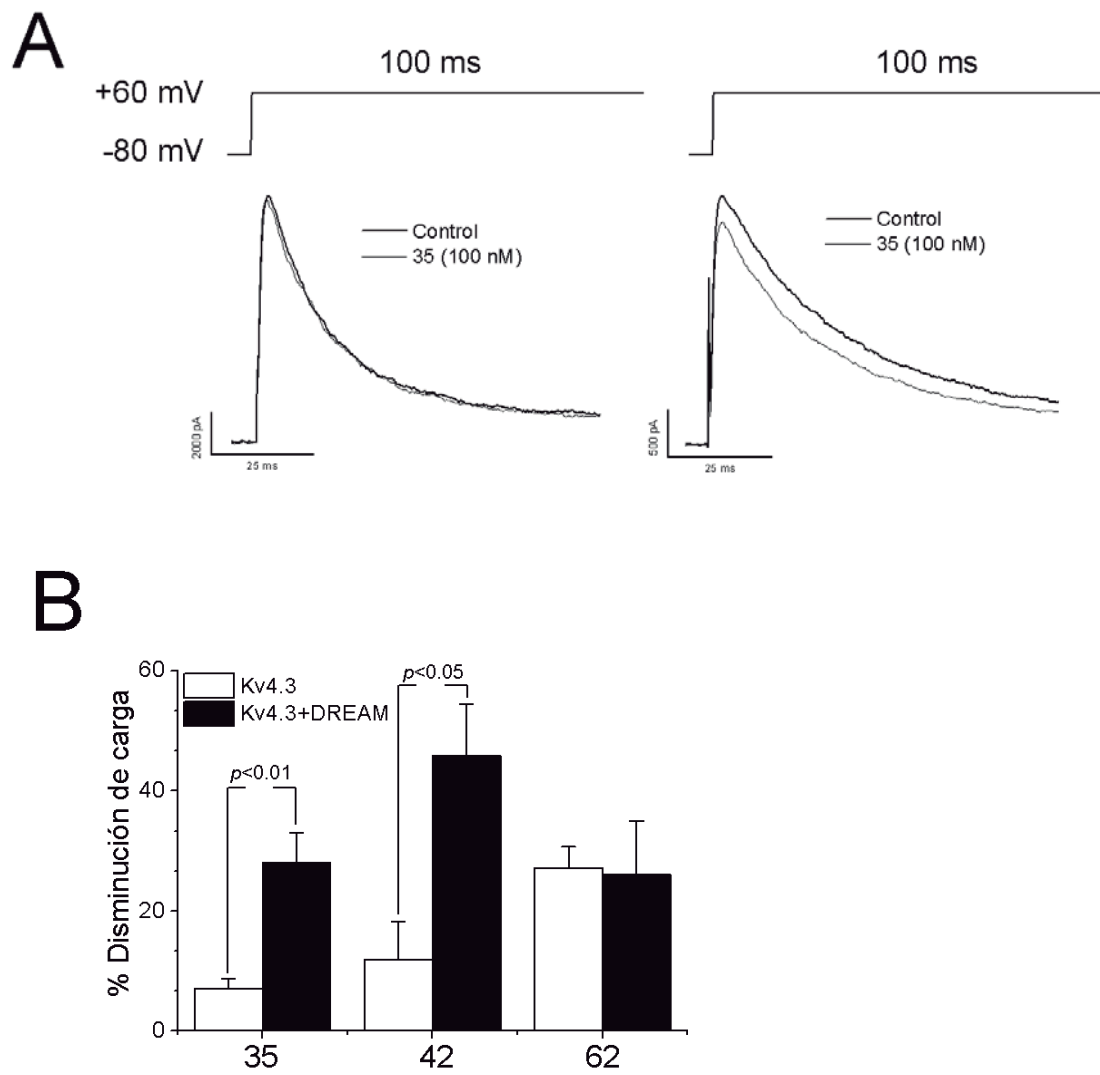


FIG. 1

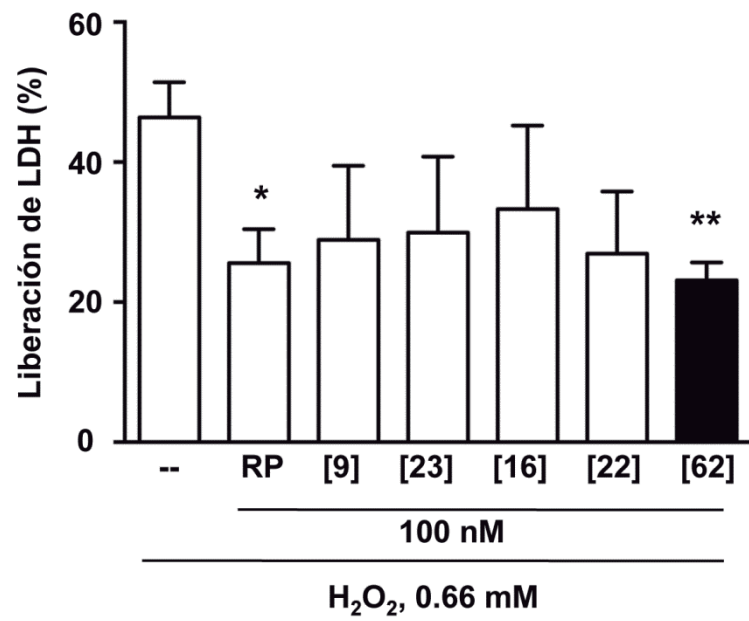


FIG. 2

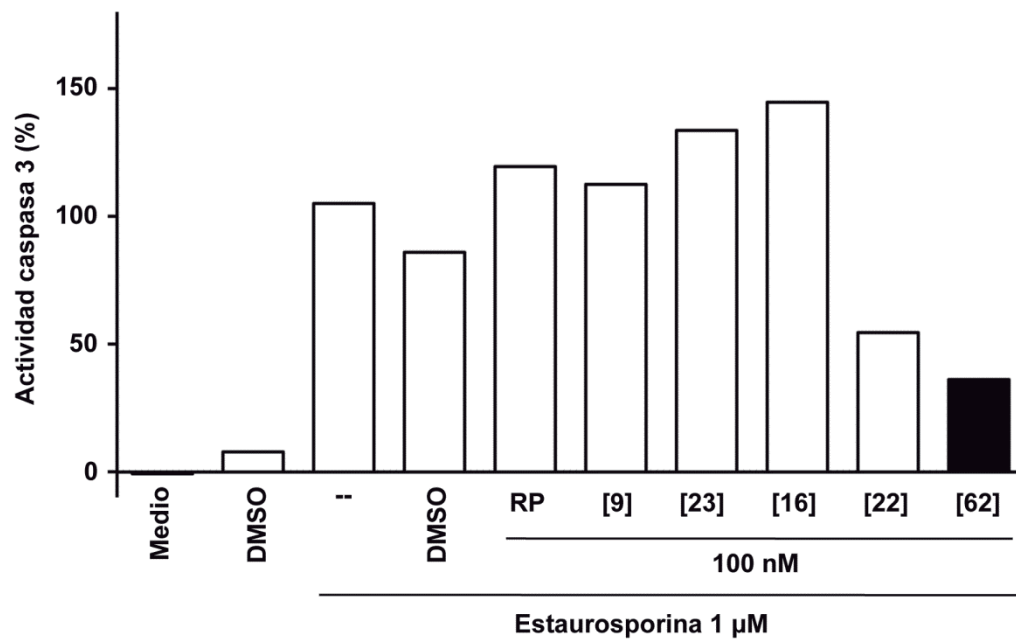


FIG. 3